

TUBERCULOSE PULMONAIRE
A
BACILLES ATTÉNUÉS
(MÉTHODE DE PRONOSTIC EXPÉRIMENTAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 Décembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CHARLES DENIS

Né le 22 Février 1873, à Saint-Amand-les-Eaux (Nord)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MEDICINE

4, RUE GENTIL, 4

Décembre 1894

TUBERCULOSE PULMONAIRE
A
BACILLES ATTÉNUÉS

(MÉTHODE DE PRONOSTIC EXPÉRIMENTAL)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 3 Décembre 1894

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CHARLES DENIS

Né le 22 Février 1873, à Saint-Amand-les-Eaux (Nord)

Élève à l'École du Service de Santé Militaire



LYON

ALEXANDRE REY, IMPRIMEUR DE LA FACULTE DE MEDECINE

4, RUE GENTIL, 4

—
Décembre 1894

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. Doyen.
GAYET. Assesseur.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, PAULET, BOUCHACOURT, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	{	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.		OLLIER.
Clinique ophtalmologique.		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.		GAYET.
Physique médicale.		GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.		MONOYER.
Matière médicale et Botanique		HUGOUNENQ
Zoologie et Anatomie comparée.		CAZENEUVE.
Anatomie.		FLORENCE
Anatomie générale et Histologie.		LORTET.
Physiologie.		TESTUT.
Pathologie interne.		RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.		TEISSIER.
Anatomie pathologique.		X.
Médecine opératoire.		MAYET.
Médecine expérimentale et comparée		TRIPPIER
Médecine légale.		POLLOSSON (MAURICE)
Hygiène.		ARLOING.
Thérapeutique.		LACASSAGNE.
Pharmacie.		X
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes. LAROYENNE

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants MM. WEILL, agrégé.
Accouchements. POLLOSSON (Aug.) —
Botanique. BEAUVISAGE. —

AGRÉGÉS

MM. AUGAGNEUR.	MM. DIDELOT.	MM. ROCHET.	MM. VIALLETON.
BEAUVISAGE.	GANGOLPHE.	RODET.	WEILL.
CONDAMIN	JABOULAY.	ROLLET (ÉTIENNE)	BARRAL
COURMONT.	LANNOIS.	ROQUE.	chargé des fonctions d'agrégé
DEROIDE.	PERRET.	ROUX.	MOREAU, Id.
DEVIC	POLLOSSON (Aug.)		

M. ÉTIEVANT, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. ARLOING, Président; M. BONDET, Assesseur; MM. COURMONT et ROCHET, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Bien faible témoignage d'affection et de reconnaissance

A MONSIEUR LE COLONEL BRANCHE

Commandant le 13^{me} Régiment de Chasseurs

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. COURMONT

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ

Nous avons acquis l'idée première de ce travail dans une clinique de l'Hôtel-Dieu de Lyon, où nos sympathies nous ramenaient toujours, celle de M. le professeur Bondet.

MM. Roque et J. Courmont attirèrent notre attention, en décembre 1893, sur un malade depuis longtemps atteint de tuberculose laryngo-pulmonaire, chez lequel les lésions, bien que très étendues, étaient bien tolérées et dont l'état général restait excellent; les bacilles cependant fourmillaient dans les crachats; il était curieux de voir exactement quelle pouvait être la virulence de ces bacilles.

M. le professeur Arloing daigna s'intéresser à cette recherche et, avec une générosité extrême, il voulut bien nous faire profiter une année durant des immenses ressources de son laboratoire; il nous a fait ensuite le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse; nous lui en savons un gré infini et nous le prions de rece-

voir l'hommage de notre très respectueuse et très profonde reconnaissance.

Si nous avons pu utiliser ces ressources pour arriver au but proposé, nous le devons entièrement à l'appui constant de M. le professeur agrégé J. Courmont et il nous est doux de le proclamer ici ; avec la grande bienveillance que chacun sait, il nous a prodigué jusqu'à la fin ses savants conseils, il a aplani au fur et à mesure les nombreuses difficultés que rencontrait le jeune étudiant inexpérimenté ; nous apprécions la bonté dont a fait preuve notre maître si dévoué, toujours nous en garderons le souvenir.

Nous avons enfin à cœur de remercier, aussi bien en notre nom qu'en celui de notre famille, M. le médecin principal de première classe Viry, sous-directeur de l'École du Service de santé militaire qui nous a honoré de son estime et, dans plusieurs circonstances diversement pénibles, nous a toujours témoigné la plus grande sollicitude, le plus vif intérêt.

Ce travail comprendra trois chapitres :

Le premier est consacré à l'historique de la question et à l'exposé de la méthode employée ;

Le second renferme avec les observations cliniques, les expériences instituées à propos de chacune d'elles ;

Le troisième contient quelques réflexions sur la résistance qu'oppose le lapin au virus tuberculeux ;

Nous donnons enfin les conclusions qui découlent de nos recherches.

TUBERCULOSE PULMONAIRE

A

BACILLES ATTÉNUÉS

CHAPITRE PREMIER

Historique de la question.

Exposé des idées et du plan expérimental.

La tuberculose a une marche des plus variables et un pronostic bien différent suivant les points de l'organisme où elle se localise. Ainsi la tuberculose des membres, la tuberculose osseuse a une évolution lente, elle est susceptible de guérison, la tuberculose pulmonaire au contraire entraîne en général la mort à plus ou moins longue échéance. Même lorsque la tuberculose est localisée sur un même genre de tissu, une séreuse par exemple, le pronostic change suivant la séreuse considérée; la bénignité de la péritonite tuberculeuse contraste avec la gravité de la méningite, cette dernière tirant sa gravité du voisinage d'un organe important, le cerveau.

A côté de cette différence de gravité suivant l'impor-

tance des organes atteints ou simplement avoisinant les tubercules, il existe une corrélation incontestée aujourd'hui entre l'évolution plus ou moins rapide de la maladie et les qualités du terrain ; un organisme prédisposé par l'hérédité constitue une proie de choix pour la tuberculose.

Mais, outre cette importance du terrain envahi, outre la qualité des fonctions de l'organe atteint ou simplement voisin, ne faut-il pas tenir compte aussi de la plus ou moins grande activité des germes envahisseurs ? Et même la localisation sur tel ou tel tissu, tel ou tel organe, ne dépend-elle pas, en grande partie tout au moins, de la virulence variable des bacilles ?

M. Arloing s'est depuis longtemps posé cette question et, pour essayer de la résoudre, a depuis de nombreuses années étudié à ce point de vue les tuberculoses dites chirurgicales.

On peut, en effet, répartir à grands traits les cas de tuberculose humaine en deux grandes classes : ceux de tuberculose localisée à la périphérie, aux extrémités, *scrofuleuse*, en général peu envahissante, curable, soit spontanément, soit par le traitement chirurgical (tuberculoses chirurgicales), à pronostic par conséquent relativement bénin ; par opposition avec les cas de tuberculose viscérale, médicale, dont le type est constitué par la tuberculose pulmonaire, laryngée, etc., rarement curable, à marche envahissante et quelquefois très rapide, à pronostic sombre aboutissant le plus souvent à la mort. M. Arloing a étudié expérimentalement les premières ¹.

¹ S. Arloing. Essai sur la différenciation expérimentale de la

Dès juin 1883, il montrait la différence qui existe entre le virus tuberculeux puisé dans les lésions chirurgicales scrofuleuses et le virus tuberculeux recueilli chez un phtisique pulmonaire : tandis que les crachats du phtisique ou les lésions pulmonaires *post mortem*, inoculés sous la peau du lapin et du cobaye, tuberculisent ces deux animaux, ainsi qu'il est classique depuis Villemin (1865); les lésions tuberculeuses telles que tubercules osseux, fongosités, ganglions strumeux, etc..., tuberculisent bien le cobaye, mais respectent le lapin.

En effet, l'organisme du cobaye est extrêmement sensible au virus tuberculeux humain, tandis que la réceptivité du lapin est relativement faible; loin de devenir follement tuberculeux, tuberculeux à propos de tout comme on l'a prétendu, le lapin oppose au virus tuberculeux humain une assez grande résistance ¹.

La méthode suivie par M. Arloing consiste à inoculer les produits tuberculeux dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une cuisse au lapin et au cobaye. Chaque expérience comporte au moins deux lapins et deux cobayes. Comme M. Arloing l'a bien montré, la tuberculose marchera chez le cobaye en suivant la voie lymphatique, de telle façon que l'état induré des ganglions inguinaux et cruraux du côté inoculé permettra de faire le diagnostic, l'animal vivant, du huitième au quinzième jour après l'inoculation.

La tuberculose, si elle se propage chez le lapin, ira

scrofule et de la tuberculose humaine. *Revue de médecine*. Février 1887.

¹ Voir les deux leçons consacrées à ce sujet dans les Leçons sur la tuberculose de M. Arloing, recueillies par M. J. Courmont.

directement aux poumons sans laisser de traces de son passage dans les ganglions, sans qu'on puisse la diagnostiquer pendant la vie du lapin ¹.

On sacrifie les animaux deux mois après inoculation, terme qui correspond à peu près à la date probable de la mort des cobayes et largement suffisant pour constater *de visu* l'absence ou la présence de lésions tuberculeuses chez le lapin.

On devra réinoculer les lésions des cobayes à deux autres lapins et à deux autres cobayes et même les lésions de ces cobayes à une troisième série constituée de façon analogue pour voir si les lapins continuent à résister.

Les lésions tuberculeuses *scrofuleuses* respecteront dans l'immense majorité des cas les lapins de la première série, et, sauf quelques rares exceptions où la tuberculose récupère sa virulence par son passage vers le cobaye, également les lapins de la deuxième et de la troisième série.

Cette méthode a d'ailleurs été expliquée avec développements par M. J. Courmont qui estime que « cette méthode rapide, simple, infaillible, devrait être d'une application constante et classique, lorsqu'on veut faire le diagnostic et le pronostic d'une lésion supposée tuberculeuse ² ».

¹ S. Arloing, *Divers modes d'évolution de la tuberculose expérimentale*. Congrès de la tuberculose, 1888.

S. Arloing et Courmont, *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, page 112.

² J. Courmont, A propos d'une endocardite tuberculeuse. Méthode des inoculations révélatrices de la tuberculose. (*Province médicale*, 7 avril 1894).

Il y a une grande importance à bien spécifier quelle a été la méthode employée par M. Arloing, car nombre d'auteurs, faisant les inoculations indistinctement sous la peau ou dans le péritoine, ont contesté l'importance des résultats obtenus. Le choix du lieu d'inoculation n'est pas le moins du monde indifférent ; une tuberculose peut ne pas prendre sous la peau, prendre parfaitement au contraire dans le péritoine ; pour critiquer une méthode, il faut la bien comprendre, et se placer dans des conditions identiques. Avec sa méthode, M. Arloing a étudié toute la série des tuberculoses chirurgicales et, avec M. Courmont, le lupus tuberculeux. Il a reconnu que, dans l'immense majorité des cas, les tuberculoses *scrofuleuses* chirurgicales, des extrémités, tuberculisent le cobaye, mais respectent le lapin.

Il est néanmoins certains cas où des lésions tuberculeuses, semblables aux précédentes par leur localisation, ont cependant tuberculisé le lapin.

Cela se voit même pour le lupus qui est la localisation la moins infectante de la tuberculose. Il existe des cas de lupus virulents, ainsi que MM. Arloing et Courmont l'ont montré¹.

Quatre malades ont été étudiés par ces auteurs. Dans trois cas, la tuberculose n'envahit même pas le cobaye inoculé dans le péritoine ; le quatrième cas donna de tout autres résultats. Sur trois cobayes inoculés avec trois points différents du lupus, dont deux en voie de cicatrisation, un (celui inoculé avec le point malade) devint classiquement

¹ Arloing et Courmont, *Sur les degrés de la virulence du lupus*. Congrès de la tuberculose, 1893.

tuberculeux. Les lésions inoculées sous la peau à quatre lapins et quatre cobayes rendirent les huit animaux tuberculeux. Il existe donc des lupus qui infectent lapins et cobayes, qui sont très virulents, bien que cette localisation tuberculeuse soit presque toujours tellement peu active qu'elle respecte le cobaye inoculé dans le péritoine.

M. Arloing conclut de toutes ses expériences, que, si en général les tuberculoses chirurgicales respectent le lapin, il existe néanmoins pour elles, toute une gamme de virulence¹; elles arrivent parfois à être aussi infectantes que les lésions viscérales.

Nous verrons tout à l'heure ce qu'il faut penser de ces anomalies. Quoi qu'il en soit, elles existent, et c'est précisément là que réside l'intérêt pratique des recherches de M. Arloing.

Les lésions respectant le lapin, sont *cliniquement* des tuberculoses *benignes*, que le chirurgien peut traiter sans inquiétude, sans danger, et qui ne risquent pas de se généraliser à la suite d'une opération. Au contraire, les lésions tuberculisant le lapin appartiennent à des malades qui sont des *noli me tangere*, qui meurent en quelques jours de granulie dès qu'on intervient soit par le bistouri, soit à l'aide de certains médicaments.

Il existe donc, on le voit, un moyen pratique de faire le pronostic clinique d'une tuberculose chirurgicale, et le chirurgien a le devoir avant d'opérer, d'interroger l'expérimentateur sur la virulence des lésions du malade.

Seul, l'expérimentateur peut le renseigner sur ce point et le guider sur l'utilité ou les dangers de l'intervention.

¹ Arloing, *Congrès de la tuberculose*, 1891, p. 679.

La concordance du pronostic expérimental et du pronostic clinique ressort bien des tableaux comparatifs dressés par M. Arloing.

Voici le résumé des tentatives de M. Arloing faites dans le service de M. Ollier. « Les recherches avaient porté sur 17 malades atteints de tuberculoses chirurgicales ; le diagnostic expérimental avait été *scrofule* pour 8 d'entre eux, *tuberculose* pour les 9 autres : 4 scrofuleux sur 8 ont été perdus de vue, ce qui permet de supposer qu'ils étaient satisfaits du résultat opératoire ; 2 allaient bien, 2 étaient douteux. Sur 9 tuberculeux, 2 sont morts ; 4 suppuraient encore 15 à 18 mois après l'opération ; 1 était dans un assez bon état et travaillait, 2 n'ont pas donné de leurs nouvelles. Le résultat opératoire a été certainement plus satisfaisant chez les malades dont les lésions s'étaient montrées peu infectantes pour le lapin. » D'une façon générale, le diagnostic expérimental s'est trouvé le plus souvent d'accord avec la marche de la tuberculose chez les opérés, l'infection des lapins coïncidant presque toujours avec une généralisation ou une persistance de la tuberculose chez les porteurs de lésions inoculés¹. »

En somme, l'importance pratique de la découverte de M. Arloing est incontestable, quelle que soit la théorie qu'on admette. La tuberculose qui respecte le lapin est une tuberculose lentement et difficilement envahissante pour l'homme. Ajoutons que l'inoculation, comparée à la

¹ Arloing, *L'inoculation aux animaux comme élément de diagnostic de la tuberculose et de la scrofule de l'homme*. Congrès de la tuberculose, 1888.

cuisse du lapin et du cobaye, a, en outre, cet avantage de faire rapidement et sûrement le diagnostic de certaines lésions dont la nature est douteuse. Il ne s'agit sûrement pas de tuberculose si les ganglions inguinaux et cruraux du côté inoculé ne sont pas pris chez le cobaye au quinzième jour qui suit l'inoculation.

Si les tuberculoses *chirurgicales*, des extrémités, localisées, ont la raison d'être de leur localisation dans la faible virulence de l'agent infectieux, pourquoi contiennent-elles parfois un virus très infectant ? Comment peut-on interpréter ces faits ? Il est infiniment probable que toutes ces lésions localisées sont dues primitivement à un virus faible, mais qui a pu, grâce à des circonstances favorables, reconquérir sur place sa virulence (ainsi qu'il le fait dans certains cas ultérieurement par son passage chez le cobaye) et n'attendre qu'une occasion pour se généraliser.

Des expériences irréfutables démontrent d'ailleurs cette prédilection du virus tuberculeux atténué pour les extrémités et la grande difficulté qu'il éprouve à envahir les poumons, elles sont dues à MM. J. Courmont et Dor.

MM. J. Courmont et Dor possédaient en mars 1890 des cultures d'un bacille tuberculeux (aviaire) atténué par une longue suite de générations sur gélose glycinée. Ces cultures ne pouvaient tuberculiser le lapin ni le cobaye par la voie sous-cutanée, mais inoculées dans le péritoine de

¹ Courmont et Dor, De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intra-veineuse de culture de bacilles tuberculeux atténués. Société de biologie. Séances du 8 novembre 1890 et du 21 février 1891. *Annales de la tuberculose*, 1891.

ces animaux, elles produisaient une généralisation tuberculeuse. Sept lapins reçoivent, en fin mars 1890, dans la veine auriculaire, IV gouttes à un demi-centimètre cube de culture en bouillon de ces bacilles tuberculeux très atténués : cinq mois durant, ils sont placés dans les meilleures conditions hygiéniques et soustraits soigneusement à toute cause de traumatisme. Fréquemment pesés, examinés ; leur croissance était régulière, leur poids augmentait normalement ; un observateur non prévenu n'aurait pu soupçonner chez eux une tuberculose latente. Malgré cet état en apparence florissant des lapins, les bacilles introduits dans leur système circulatoire subsistaient et finirent par manifester leur présence. En effet, au bout de cinq mois les animaux maigrissent ; une ou plusieurs de leurs articulations, le genou et le coude le plus souvent, présentent une notable tuméfaction ; l'amaigrissement s'accroît, la diarrhée apparaît, et un mois et demi après, quatre des lapins meurent successivement dans un état de maigreur extrême, le cinquième où la lésion était moins avancée, l'état de santé moins précaire est sacrifié.

Les arthropathies tuberculeuses obtenues étaient comme le démontraient les autopsies, la reproduction fidèle des tumeurs blanches humaines : fongosités, tuberculose des synoviales tendineuses ou articulaires du tissu osseux, destruction des cartilages, grains riziformes, etc..., mais ces lésions étaient uniquement articulaires, les organes internes ne renfermaient aucun tubercule, la maladie était restée locale ; malgré les recherches les plus minutieuses, soit à l'œil nu, soit au microscope, tous les viscères et notamment les poumons se montraient sains. Les arthro-

pathies tuberculeuses expérimentales avaient déjà été observées avant MM. Courmont et Dor, mais toujours l'articulation avait été traumatisée, et constituait de ce fait un lieu de moindre résistance (Max Schuller, Hueter), etc.

Les cultures obtenues en ensemençant les lésions articulaires, ainsi produites, étaient plus virulentes que les premières, car inoculées dans le système veineux du lapin, elles le faisaient mourir en treize jours avec une éruption tuberculeuse dans tous les organes viscéraux ; d'autre part, inoculées sous la peau elles tuberculisaient le cobaye, respectant encore le lapin.

La localisation articulaire tenait donc bien dans ces expériences uniquement à la faible activité des bacilles.

En somme, d'après les travaux de Courmont et Dor, un virus tuberculeux affaibli se localise exclusivement dans les synoviales, les os, les extrémités en un mot, et respecte les poumons, siège cependant tout spécial, habituel pour le lapin comme pour l'homme de la localisation tuberculeuse, et cela à longue échéance. Le même virus a d'ailleurs tuberculisé le lapin classiquement (poumons) dès qu'il a recouvré sa virulence.

Ainsi, de par les expériences d'Arloing et de ses élèves, la raison d'être de la localisation de la tuberculose chez l'homme à la périphérie respectant les poumons, réside dans ce fait que ce virus tuberculeux est un virus peu infectant ; le moyen de s'en convaincre est la méthode de M. Arloing, l'inoculation comparative sous cutanée au lapin et au cobaye. Outre les auteurs qui ont critiqué les idées de M. Arloing à ce point de vue, pour ne pas les avoir bien comprises (Eve de Londres), il en est d'autres

(Nocard) qui, tout en acceptant le fait, en donnent une autre interprétation. Pour eux, si les lésions tuberculeuses en question respectent le lapin, tout en tuberculisant le cobaye, cela tient non pas à ce que les bacilles sont atténués, comme le pense M. Arloing, mais bien à ce que ces bacilles sont en très petit nombre. Ces auteurs s'appuient sur un fait exact déjà bien vu par Koch, à savoir que les bacilles sont, en effet, très rares dans ces lésions chirurgicales scrofuleuses, des extrémités.

Mais il faut bien objecter de suite que ce fait n'est pas constant et que dans certaines lésions tuberculeuses peu infectantes, on trouve un grand nombre de bacilles. On doit rappeler également que la lésion tuberculeuse où, en général, il est le plus difficile de montrer les bacilles est la granulie, c'est-à-dire précisément la forme de tuberculose la plus envahissante, la plus rapidement mortelle.

M. Arloing s'est d'ailleurs attaché à démontrer que dans ce cas, l'immunité du lapin tient bien à l'atténuation des bacilles contenus dans les lésions scrofuleuses, et non à leur petit nombre.

1° Quand on réinocule les lésions du cobaye à un lapin, ces lésions, surtout les ganglions caséeux, bien que contenant *un très grand nombre de bacilles*, ne tuberculisent pas le plus souvent le lapin. Ce fait serait incompréhensible si l'on admettait la théorie du nombre des bacilles.

2° M. Arloing a atténué du virus tuberculeux par le chauffage et d'autre part dilué ce même virus. Chaque part de virus ainsi modifié fut inoculé comparative-ment à deux lapins et à deux cobayes. Si la théorie du petit nombre est vraie, les lapins seront respectés dans le

lot inoculé avec le virus dilué, sinon ils ne le seront que dans le lot inoculé avec le virus atténué par la chaleur. Or, l'expérience démontre que le virus dilué tuberculise au hasard certains cobayes et certains lapins, tandis que le virus chauffé à 60 degrés pendant un temps suffisant tuberculise bien encore tous les cobayes, mais respecte absolument les lapins.

Voici l'expérience d'Arloing telle qu'elle est relatée par MM. Courmont et Dor¹.

Expérience. — 21 août 1888. — Des tubercules pulmonaires, de provenance humaine, sont triturés et mélangés à une petite quantité de bouillon stérilisé. Le suc ainsi obtenu, filtré sur mousseline, est divisé en trois portions, l'une destinée à être diluée, l'autre à être chauffée, la troisième à inoculer des animaux témoins.

Le suc de la première portion est divisé en trois lots: le premier est dilué au 20^e; le second au 40^e; le troisième au 100^e.

Le suc de la deuxième portion est divisé en quatre lots qui, enfermés dans de petites pipettes fermées, sont chauffées à + 60 degrés, le premier pendant quinze minutes, le deuxième pendant trente minutes, le troisième pendant quarante et le quatrième pendant soixante minutes.

Les sept lots ainsi constitués sont inoculés, chacun à 2 lapins et 2 cobayes (IV gouttes sous la peau pour les premiers, II gouttes sous la peau pour les seconds); enfin 2 lapins et 2 cobayes reçoivent la même dose de virus témoin. En tout 16 lapins et 16 cobayes, soit 32 animaux.

Résultats. — Sur les quatre témoins, 1 cobaye et 1 lapin son

¹ Courmont et Dor, De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intra-veineuse de culture de bacilles tuberculeux atténués. *Annales de la tuberculose*, 1891, p. 290.

morts en quatre jours, les deux autres sont devenus tuberculeux avec les lésions classiques.

Quant aux 28 autres, les uns sont morts, les autres ont été sacrifiés le 13 décembre 1888, soit quatre mois après l'inoculation. Le résultat des autopsies est condensé dans le tableau suivant : + indiquant les cas où la tuberculose s'est généralisée, ± ceux où elle n'a pas dépassé le point d'inoculation (pour le lapin), et ceux où elle a envahi les ganglions inguinaux, cruraux et lombaires sans atteindre les organes (pour le cobaye), O les succès complets, et ? les cas où l'animal est mort accidentellement quelques jours après l'inoculation.

<i>Virus dilué.</i>		<i>Virus chauffé à + 60°.</i>	
au 20 ^e		pendant 15 minutes	
1 ^{er} cobaye +	1 ^{er} lapin ?	1 ^{er} cobaye +	1 ^{er} lapin O
2 ^e cobaye ±	2 ^e lapin +	2 ^e cobaye ±	2 ^e lapin O
au 40 ^e		pendant 30 minutes	
1 ^{er} cobaye O	1 ^{er} lapin ±	1 ^{er} cobaye O	1 ^{er} lapin O
2 ^e cobaye ±	2 ^e lapin +	2 ^e cobaye ±	2 ^e lapin O
au 100 ^e		pendant 40 minutes	
1 ^{er} cobaye +	1 ^{er} lapin ?	1 ^{er} cobaye ±	1 ^{er} lapin ?
2 ^e cobaye +	2 ^e lapin O	2 ^e cobaye +	2 ^e lapin O
		pendant 60 minutes	
		1 ^{er} cobaye +	1 ^{er} lapin O
		2 ^e cobaye ±	2 ^e lapin O

En somme, le virus dilué a produit, au hasard, des lésions tuberculeuses chez les lapins et les cobayes, tandis que le virus atténué par le chauffage a tuberculisé 7 cobayes sur 8 et O lapin sur 8, c'est-à-dire s'est comporté comme du virus scrofuleux.

3^o Les expériences de MM. J. Courmont et Dor, déjà relatées, militent également en faveur de la faible virulence des bacilles. Après l'introduction dans le système circu-

latoire du lapin d'un très grand nombre de bacilles atténués, l'animal est laissé à lui-même. Après une très longue incubation, sans traumatisme aucun, il présente uniquement des tumeurs blanches, les poumons restent sains. Ce virus ayant ensuite repris sa virulence par passage chez le cobaye, produit une tuberculose pulmonaire chez le lapin.

Il est donc démontré que les tuberculoses des extrémités, locales, osseuses, chirurgicales *scrofuleuses d'Arloing* sont dues primitivement à des bacilles atténués ne pouvant infecter le lapin, mais capables parfois, grâce à un terrain favorable de récupérer leur virulence et d'envahir les viscères.

Nous avons voulu faire pour les tuberculoses *viscérales*, médicales, non scrofuleuses, l'étude accomplie par M. Arloing pour les tuberculoses chirurgicales.

La tuberculose viscérale, celle du poumon ou du larynx, par exemple, est due en général à des bacilles virulents; en général aussi son pronostic est grave, sa marche est envahissante. On sait, depuis Villemin, que les crachats phtisiques ou *post mortem*, les lésions pulmonaires tuberculisent le lapin aussi bien que le cobaye. Il existe néanmoins des cas de guérison incontestable de tuberculose pulmonaire, il existe des cas relativement fréquents de tuberculose pulmonaire à marche excessivement lente, compatible avec la vie du malade et même avec des occupations assez fatigantes, il existe enfin des cas où les symptômes généraux sont à peine accusés si on les compare à la gravité des lésions locales; *il existe, en un mot, des tuberculoses pulmonaires bénignes*. On a l'habitude d'expliquer ces cas par un terrain très résistant. Sans

vouloir nier l'influence incontestable du terrain dans la marche des maladies infectieuses et spécialement de la tuberculose, il est évidemment des cas où cette influence ne peut pas être logiquement admise. On voit, par exemple, des prédisposés par hérédité avoir des tuberculoses relativement bénignes à marche lente. C'est pour cela que nous nous sommes demandé si, à côté de l'influence du terrain, il n'y aurait pas aussi l'influence de la virulence plus ou moins grande des bacilles, si de même qu'à côté des tuberculoses chirurgicales habituellement atténuées, il en existe quelquefois de très virulentes, de même si à côté des tuberculoses pulmonaires presque toujours dues à des bacilles très virulents, il n'existerait pas des phtisiques à bacilles atténués, en un mot, une véritable *scrofula pulmonaire*, viscérale, tout en réservant la question de savoir si ces bacilles étaient primitivement atténués lorsqu'il se sont fixés sur le poumon ou s'ils ne se sont atténués qu'après leur implantation; c'était rechercher s'il est possible de faire, par l'inoculation aux animaux, un pronostic expérimental des phtisies cadrant avec le pronostic clinique, si en résumé le clinicien peut avoir, comme le chirurgien, intérêt à étudier la phtisie dans le laboratoire. Pour cela nous avons exactement suivi la méthode de M. Arloing, c'est-à-dire que nous avons inoculé comparativement sous la peau d'une cuisse à deux lapins et à deux cobayes les crachats de phtisiques rencontrés dans les salles d'hôpitaux, chez lesquels la marche lente, le pronostic bénin de l'affection et le peu de symptômes généraux ne trouvaient pas d'explication suffisante dans la résistance du terrain.

Nous allons relater les observations recueillies, les

expériences instituées et en tirer des conclusions; nous nous demanderons aussi quel est le facteur important à considérer, du nombre des bacilles ou de leur plus ou moins grande virulence dans la façon différente dont ils se comportent vis-à-vis du cobaye et du lapin.

CHAPITRE II

Exposé des observations et des expériences.

OBSERVATION I

Tuberculose pulmonaire cavitaires chez une héréditaire, à marche lente et sans grand retentissement sur l'état général. Bacilles très nombreux dans les crachats, tuberculisant le cobaye et respectant le lapin.

P..., corsetière, trente-deux ans, entrée le 20 septembre 1893, dans le service de M. Drivon (Hôtel-Dieu).

Père, forgeron, mort à quarante-sept ans, de la poitrine, quatre frères et quatre sœurs en bonne santé.

Réglée à quinze ans; pas de maladies vénériennes; deux enfants bien portants, pas de fausses couches, bonne santé habituelle jusqu'à vingt-sept ans; elle pesait alors 48 kilogrammes; la malade à toujours mené l'existence fatigante de la prostituée de bas âge.

En 1887, surviennent des hémoptysies répétées et assez considérables; points de côté à droite, dyspnée, toux fréquente; expectoration abondante, sueurs nocturnes, anorexie et amaigrissement;

la malade fait successivement, dans le service de M. Drivon, plusieurs séjours.

Premier séjour (24 juillet — 17 octobre 1889). L'observation de cette époque porte : induration du sommet droit, névralgies intercostales droites.

Deuxième séjour dans le même service (30 décembre 1889 — 27 février 1890). M. Drivon note de nouveau l'induration au sommet droit avec bronchite généralisée et comme lésion nouvelle des signes cavitaires au sommet gauche, la malade sort très améliorée.

Troisième séjour (6 mars - 11 avril 1890). Mêmes signes de tuberculose pulmonaire. La malade sort extrêmement améliorée.

Quatrième séjour (14 octobre - 21 décembre 1890). L'état général et les signes sthétoscopiques sont identiques à ceux du précédent séjour.

Cinquième séjour (19 février-6 juin 1891). Aucune modification des signes sthétoscopiques. Bon état général. La malade est très améliorée.

Sixième séjour. Le 20 septembre 1893, elle entre pour la sixième fois à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Drivon. On constate : en avant, submatité à gauche, matité à droite ; râles secs à droite, humides à gauche ; en arrière : submatité des deux côtés au niveau des fosses sus-épineuses, surtout à gauche ; respiration rude à droite, quelques râles humides (cavitaires), à gauche. En somme, forte induration du sommet droit et cavernes au sommet gauche.

Toux fréquente, douloureuse ; expectoration abondante plutôt muqueuse ; les crachats examinés contiennent peu de microbes pyogènes, mais ils *fourmillent de bacilles de Koch* ; dyspnée modérée ; la température prise avec grand soin, du 10 janvier au 10 février, oscille autour de 38 degrés ; une seule fois, elle atteint 38°4.

Donc, fièvre très modérée, malgré l'importance des signes sthétoscopiques et leur ancienneté ; disparition des règles, sueurs nocturnes, appétit diminué, constipation alternant avec de la diarrhée ; le poids observé dès l'entrée jusqu'à fin février tend à rester stationnaire ; il varie entre 38 et 42 kilogrammes. Donc, amai-

grissement léger depuis six ans de maladie. Rien au cœur. Urines normales ¹.

En résumé, on se trouve en présence d'une tuberculose pulmonaire évoluant depuis sept ans chez une héréditaire ; les crachats fourmillent de bacilles ; néanmoins la marche de l'affection est lente, la fièvre presque nulle, l'état général paraît peu modifié.

EXPÉRIENCES

Expérience I (1^{re} série). — Les crachats sont inoculés le 19 janvier 1894 sous la peau de la cuisse droite à 2 lapins et à 2 cobayes.

Ceux-ci présentent un abcès caséux local rapidement volumineux et les ganglions caractéristiques apparaissent vers le dixième jour. Ils sont sacrifiés deux mois après inoculation.

On constate : abcès caséux local volumineux, ouvert spontanément à l'extérieur, petits ganglions inguinaux, cruraux, lombaire non caséux du côté droit, ganglion rétro-hépatique hypertrophié, rate très grosse, renfermant des tubercules peu visibles, le foie paraît sain, les poumons sont farcis de tubercules de la base au sommet.

Les 2 lapins prennent rapidement, comme les cobayes, des abcès caséux locaux ; l'un d'eux succombe à son

¹ La malade finit par succomber le 23 septembre 1894, c'est-à-dire après six ans de maladie diagnostiquée. L'état général s'était montré satisfaisant jusqu'à l'apparition des symptômes diarrhéiques qui ont enmené la malade. A l'autopsie, M. Drivon note : aux deux sommets, grosses cavernes à parois très épaisses, très adhérentes à la plèvre ; à la partie moyenne du poumon droit de la sclérose ; dans toute la hauteur du poumon gauche, de petites cavernes disséminées.

abcès vingt-neuf jours après inoculation, l'autopsie ne décèle aucun tubercule.

L'autre est sacrifié deux mois après, gras et en bonne santé, pas de diarrhée, abcès caséux local gros comme une noix ; la rate, le foie, les reins sont sains ; les deux poumons paraissent sains au premier abord, néanmoins en les examinant de très près et en les palpant avec soin, on découvre çà et là une dizaine de petits tubercules.

Expérience II (2^e série). — Les poumons des cobayes servent à inoculer, le 2 avril 1894, une seconde série formée de 2 lapins et de 2 cobayes.

Au bout de dix jours, on constate un abcès caséux local et l'hypertrophie caractéristique des ganglions inguinaux du côté droit chez les cobayes. Deux mois après, un des cobayes est sacrifié en bonne santé : abcès local, ganglions inguinaux et cruraux caséux, ganglion lombaire et rétro-hépatique durs et hypertrophiés, foie tuberculeux, rate volumineuse et farcie de tubercules, ganglions mésentériques durs et hypertrophiés, poumons parsemés de nombreux tubercules.

Les 2 lapins meurent quinze jours après inoculation présentant : le premier, un vaste abcès remontant jusqu'au thorax, le deuxième, un abcès local moyen, une pleurésie gauche purulente, une péricardite purulente, pas trace de tubercules : en somme, ces deux animaux sont morts hâtivement d'infection purulente et non de tuberculose. On extirpe deux ganglions tuberculeux au second cobaye de cette série, *ils fourmillent de bacilles* et on les inocule le 13 avril à 2 lapins qui meurent peu après de septicémie. Le cobaye dont nous avons déjà utilisé les ganglions est sacrifié un mois après ino-

culatation et la rate énorme, farcie de tubercules, réduite en bouillie, est inoculée le 12 mai à 2 lapins, en remplacement des lapins de la deuxième série morts prématurément; ce cobaye présentait, outre la rate très tuberculeuse de petits ganglions inguinaux, cruraux hypertrophiés et durs, les ganglions lombaire et rétro-hépatique, dans le même état, un foie et des poumons très riches en tubercules. Un des lapins meurt de son abcès un mois après inoculation; pas trace de tubercules. L'autre, sacrifié les deux mois révolus, est également indemne de tuberculose.

En somme, les cobayes inoculés avec les lésions tuberculeuses des cobayes de la première série sont tous devenus tuberculeux, tandis que les lapins inoculés avec les lésions de ces cobayes sont tous restés indemnes.

On peut synthétiser les deux expériences de l'observation I dans le tableau suivant ¹ :

CRACHATS INOCULÉS	{	G (I)	+	{	G (III)	+	{	L (V)	—		
		G (II)	+		G (IV)	+		L (VI)	—		
								L (VII)	—		
								L (VIII)	—		
						L (III)	—				
					L (IV)	—					
		L (I)	—								
		L (II)	±								

¹ Dans tous ces tableaux, G = cobaye.

— L = lapin.

Les chiffres romains indiquent le nombre des animaux.

Le signe + indique : tuberculose normale.

Le signe — indique : l'absence de lésion tuberculeuse.

L'association de ± indique une tuberculose très discrète.

Réflexions. — L'observation I concerne, en somme, une malade qui avait toutes les raisons de succomber rapidement à la tuberculose (hérédité, surmenage, mauvaise hygiène, grand nombre de bacilles dans les crachats) et qui, cependant, supportait très bien depuis six ans des lésions rapidement cavitaires. L'état général était bon, la fièvre à peu près nulle, l'amaigrissement modéré, l'amélioration très rapide à chaque séjour à l'hôpital. Il s'agit donc d'une tuberculose pulmonaire bien marquée, retissant peu sur l'état général et ayant une marche très lente.

Les crachats, bien que fourmillant de bacilles tuberculisent le cobaye et respectent le lapin. Ce pronostic expérimental est donc bien en rapport avec la marche clinique de l'affection.

OBSERVATION II

Tuberculose pulmonaire pleurale, laryngée, costale, testiculaire linguale, datant de plusieurs années chez un jeune homme, avec maintien d'un état général excellent et absence totale de fièvre. Bacilles très nombreux dans les crachats tuberculisant le cobaye et respectant le lapin.

B.. galochier, vingt-quatre ans, entré le 5 décembre 1893, dans la clinique de l'Hôtel-Dieu, de M. le professeur Bondet.

Père et mère bien portants, deux frères et quatre sœurs en bonne santé.

Pas de maladies vénériennes. A quatre ans, fracture de la jambe droite, guérison; à dix ans, entorse au pied droit, guérison; à douze ans, refroidissement, bronchite durant quinze jours et cédant à un vésicatoire, guérison.

A dix-huit ans, sans cause appréciable, une toux fréquente survient la nuit de préférence, mais l'état général reste excellent; le malade accomplit bientôt un an de service militaire; pendant ce

temps, la toux se calme, le poids augmente. Après sa libération, la toux reparait s'accompagnant de courbature.

En juin 1892, le malade perd l'appétit et maigrit, les forces diminuent, des sueurs nocturnes se manifestent, les crachats se strient de sang ; de plus, en juillet et à la suite d'un refroidissement, il est atteint brusquement d'enrouement prononcé et tenace ; il fait un séjour d'un mois à l'Hôtel-Dieu et en sort quoique non guéri (laryngo-bronchite).

En novembre 1892, se déclare une pleurésie droite qui le tient alité un mois et demi et dont il dit s'être guéri.

En juin 1893, le malade étant à la campagne, survient un abcès froid au niveau de l'appendice xiphoïde ; cet abcès incisé, guérit en trois semaines.

En octobre, le testicule gauche augmente de volume, les douleurs d'abord modérées deviennent vives, une fistule se crée donnant constamment issue à un liquide séro-purulent ; en octobre également, le malade ressent des bourdonnements dans l'oreille droite, l'acuité auditive de ce côté diminue ; un écoulement purulent succède aux douleurs ; à la même époque, apparait sur le bord gauche de la langue et près de la pointe une petite ulcération douloureuse, indurée, de la dimension d'une pièce de 20 centimes, à bords rouges et irréguliers, recouverte d'un enduit blanc jaunâtre. Le malade a été vu plusieurs fois par le D^r Roque qui depuis longtemps a constaté l'existence de ces lésions tuberculeuses.

On constate à son entrée : poids, 52 kilogrammes, état général très satisfaisant, pas de fièvre, du reste la température prise avec grand soin pendant tout le séjour du malade oscille entre 37 et 38 degrés sans jamais atteindre cette limite supérieure.

Appareil respiratoire. Larynx. — L'examen laryngoscopique, pratiqué par M. Collet, interne des hôpitaux, donne les résultats suivants : bande ventriculaire gauche rouge et œdématisée, aryténoïde droit infiltré ; arthrite crico-aryténoïdienne droite ; corde vocale droite parésiée et très rapprochée de la ligne médiane ; les deux cordes vocales sont ulcérées en divers endroits. La dysphonie est très accentuée, la douleur est nulle même pendant les mouvements de déglutition.

Poumons. — Respiration faible et saccadée au sommet droit et en avant; en arrière, quelques râles secs et fins au niveau de la zone sus-épineuse gauche; à droite, résistance au doigt au niveau de la fosse sus épineuse, submatité dans toute l'étendue du poumon (côté de l'ancienne pleurésie); nombreux râles secs et fins, aux deux temps de la respiration au sommet et à la base, frottements à la base. On ne peut rechercher les vibrations vu la dysphonie du malade. Toux fréquente, non douloureuse; expectoration mucopurulente peu abondante; les crachats sont pauvres en microbes pyogènes, mais ils *fourmillent* de bacilles de Koch.

L'épididyme gauche pris dans toute son étendue forme une grosse masse indurée embrassant à la façon d'un croissant tout le bord inférieur et postérieur du testicule; une large fistule laisse écouler un liquide séro-purulent (pas de bacilles); prostate tuberculeuse. Le pus venant de l'oreille ne renferme pas de bacilles, il est riche en microbes pyogènes.

Rien au cœur; urines normales. Le système digestif est en bon état, pas de diarrhée. Le malade très amélioré quitte l'Hôtel-Dieu fin janvier 1894 pour aller dans le service des convalescents où il est suivi par le Dr Roque.

Il continue à avoir un excellent état général sans fièvre. Il rentre pour quelques jours dans la clinique de M. Bondet, en juillet 1894, exactement dans le même état, quant aux lésions et quant à l'état général.

En résumé, on se trouve en présence d'un malade présentant des symptômes pulmonaires depuis treize ans, atteint certainement de tuberculose depuis quatre ou cinq ans et spécialement de tuberculose laryngée depuis plus de deux ans, les crachats fourmillent de bacilles. Cependant la marche de l'affection est lente, l'apyrexie complète, l'état général demeure excellent.

On remarquera la bénignité vraiment extraordinaire de la lésion laryngée qui, d'ordinaire, emporte le malade en

peu de mois ; on remarquera également la coexistence de lésions tuberculeuses du sternum, du testicule et de la langue. Il y a, en somme, contraste absolu entre l'abondance des lésions et la marche bénigne de l'affection ; l'état général est resté éminemment satisfaisant.

EXPÉRIENCES

Expérience III (Série I). — Les crachats *contenant beaucoup de bacilles* sont inoculés le 22 décembre 1893, sous la peau de la cuisse droite, à deux lapins et deux cobayes.

Les *cobayes* présentent, vers le dixième jour, les ganglions caractéristiques ; ils sont sacrifiés en bonne santé deux mois après inoculation.

Autopsie I. — Petite masse indurée à centre caséeux, au point d'inoculation, pas de véritable abcès ni de sphacèle ; ganglions inguinaux et cruraux volumineux et caséeux, petit ganglion lombaire caséeux des deux côtés, ganglion rétro-hépatique tuberculeux, rate dure, très grosse (8 grammes), absolument farcie de tubercules très fins, foie également farci de tubercules (48 grammes). Les deux poumons sont parsemés de très nombreuses granulations grises du sommet à la base ; péritoine également parsemé de granulations tuberculeuses : une dizaine de gros ganglions mésentériques caséeux.

Autopsie II. — Absolument classique, abcès local faible, superbes ganglions inguinaux, cruraux caséeux, du côté droit, ganglions lombaire droit et rétro-hépatique

caséeux, rate et foie très tuberculeux, poumons parsemés de tubercules.

Les deux *lapins* sont sacrifiés au terme habituel (2 mois); l'un présente un petit abcès local au point d'inoculation, tous deux possèdent un embonpoint considérable (graisse autour de tous les viscères), matières moulées dans l'intestin, estomac en bon état, viscères abdominaux absolument sains. Les poumons, examinés avec le plus grand soin, ne présentent ni à la vue ni au toucher la moindre trace de tuberculose.

Expérience IV (série II). — Deux lapins et deux cobayes sont inoculés sous la peau de la cuisse droite, le 22 février 1894, avec la pulpe du foie d'un des cobayes de la première série.

Ces deux lapins et un cobaye meurent d'abcès et on inocule par le procédé habituel deux nouveaux lapins avec les pièces très riches en bacilles de ce cobaye qui avait succombé un mois après inoculation (22 mars 1894).

Le cobaye survivant avait présenté vers le dixième jour les ganglions caractéristiques — il est sacrifié en bonne santé au bout de deux mois :

Autopsie absolument classique. Abcès local. Ganglions inguinaux, cruraux, lombaire du côté inoculé, rétro-hépatique, caséeux. Rate et foie farcis de tubercules; dans les poumons, les tubercules disséminés paraissent moins confluents que chez les cobayes de la première série. Les deux *lapins* sacrifiés soixante jours après inoculation, ne présentent aucune trace de tuberculose.

Expérience V (Série III). — Les pièces provenant du dernier cobaye de la deuxième série servent à inoculer

sous la peau de la cuisse droite le 22 avril 1894, deux lapins et deux cobayes.

Un *cobaye* meurt vingt jours après inoculation avec les ganglions classiques. On trouve, à l'autopsie, traces très légères de tuberculose. Rien localement. Ganglions cruraux et inguinaux caséux et moyennement gros. Ganglion lombaire tuberculeux. Le pus qu'ils renferment contient une quantité moyenne de bacilles. Rien aux poumons.

Le deuxième *cobaye* présente vers le huitième jour les ganglions caractéristiques du côté inoculé, on le sacrifie le 11 juillet. Autopsie absolument classique. Abscès caséux local, énormes ganglions inguinaux et cruraux du côté inoculé, énorme ganglion lombaire droit, caséux, gros ganglion rétro-hépatique, le pus de ces ganglions est moyennement riche en bacilles, rate grosse, hérissée de volumineux tubercules séparés par des bandes de tissu sain en apparence; quelques tubercules gris dans les deux poumons.

Des deux *lapins*, l'un meurt d'abcès trente-quatre jours après inoculation, pas de tuberculose; le second, sacrifié au bout de deux mois est également indemne de tuberculose.

Expérience VI, (série IV). — Jusque-là les animaux en expérience avaient été sacrifiés deux mois après inoculation. Dans une quatrième expérience, ils sont laissés à eux-mêmes, on attendra qu'ils meurent. Les lésions tuberculeuses du cobaye de la troisième série servent donc à inoculer dans le tissu sous-cutané de la cuisse droite, douze cobayes le 11 juillet 1894.

Le 21 novembre 1894; des douze cobayes huit sont morts, et leur autopsie a révélé une tuberculose classique, quatre seulement survivent, l'état de leurs ganglions per-

met d'affirmer qu'ils sont tous en possession de tuberculose.

Comme on le voit, la marche de la tuberculose a été bien lente chez ces cobayes, puisque, plus de quatre mois après inoculation, quatre d'entre eux sont encore vivants.

On peut synthétiser les quatre expériences de l'observation II dans le tableau suivant :

CRACHATS INOCULÉS	{	C (I) +	{	C (II) +	{	C (III) +	{	C (V) +	C (VI) +	{	C (VII)	+													
											C (VIII)	+													
											C (IX)	+													
											C (X)	+													
											C (XI)	+													
											C (XII)	+													
											C (XIII)	+													
											C (XIV)	+													
											C (XV)	+													
											C (XVI)	+													
											C (XVII)	+													
											C (XVIII)	+													
											{	{	{	{	{	{	{	{	{	{	{	{	{		
																								L (VII)	-
																								L (VIII)	-
																								L (V)	-
																								L (VI)	-
																								L (III)	-
L (IV)	-																								
L (I)	-																								
L (II)	-																								

Réflexions. — L'observation suggère plusieurs réflexions ; la première est le défaut de parallélisme entre la multiplicité, l'ancienneté des lésions tuberculeuses, surtout celles du larynx, et le bon état général du malade qui n'a même pas de fièvre ; la deuxième est que la tuberculose laryngée et pulmonaire de notre malade a évolué également en des points du corps qui ne sont habituellement atteints que de tuberculose chirurgicale, scrofuleuse, atténuée (épididyme, os). Ces constatations cliniques coïncident avec des *bacilles extrêmement nombreux* dans les crachats, mais bien atténués puisqu'ils n'ont pu tuberculiser le lapin, même après trois passages chez le cobaye ; d'ailleurs sur douze cobayes *inoculés* dans une quatrième expérience, quatre survivent plus de quatre mois après avoir reçu le germe tuberculeux.

OBSERVATION III

Tuberculose pulmonaire rapide évoluant en six semaines chez une femme sans antécédent héréditaire et ayant vécu dans de bonnes conditions hygiéniques. — Bacilles en petit nombre et atténués. — Importance des associations bactériennes¹. — Infection secondaire par des pyogènes.

M..., ménagère, trente-six ans, entre le 16 janvier 1894 dans la clinique de l'Hôtel-Dieu de M. le professeur Bondet.

Aucun antécédent tuberculeux ; père et mère morts très âgés ; trois frères bien portants ayant accompli leur service militaire.

¹ Voir à ce sujet : Associations microbiennes de la tuberculose, in *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, par M. Arloing, rédigées par J. Courmont, p. 126.

Pas de maladies vénériennes; réglée à quinze ans, régulièrement; bonne santé habituelle, d'abord blanchisseuse, elle se marie à vingt-trois ans et quitte son métier pour s'occuper de son ménage; en dix ans, elle a eu cinq enfants qu'elle nourrit sans trop de fatigue; sa vie était confortable; on ne peut relever aucune cause de contagion, notamment de contagion conjugale. Le 15 décembre 1893 l'hémorragie menstruelle est plus abondante qu'à l'ordinaire; la malade sort, se refroidit. Aussitôt elle est prise de frisson, de fièvre et de point de côté; elle doit s'aliter; toux fréquente, expectoration rare; anorexie et amaigrissement, sueurs nocturnes; peu soulagée par l'application de deux vésicatoires, la malade entre dans la clinique de l'Hôtel-Dieu de M. le professeur Bondet le 16 janvier 1894. On constata :

Appareil respiratoire. — En avant matité sous la clavicule droite, gargouillement; à gauche râles humides aux deux temps; en arrière, submatité au niveau de la fosse sus-épineuse droite; matité à la base du même côté, râles sous-crépitaux moyens et humides des deux côtés dans toute la hauteur des poumons; tendance au gargouillement à droite. Toux fréquente, douloureuse; expectoration abondante formée de crachats nummulaires extrêmement purulents; ces crachats examinés au microscope sont *pauvres en bacilles de Koch*, par contre ils sont extraordinairement *riches en microbes pyogènes* (staphylocoques et streptocoques). On fait des cultures sur plaques qui démontrent à l'évidence cette énorme abondance des pyogènes.

Etat général mauvais, anorexie, maigreur très accentuée; fièvre intense, sueurs nocturnes, doigts hippocratiques; rien au cœur; urines normales.

La maladie évolue très rapidement à des températures très élevées. Mort le 4 février 1894.

Autopsie. — Poumon gauche, poids 720 grammes. Infiltration tuberculeuse du sommet, congestion intense de la base; poumon droit 1180 grammes. Adhérences pleurales très solides, les 2/3 supérieurs sont creusés de cavernes irrégulières communiquant entre elles et transformant cette partie du poumon en une éponge purulente; base infiltrée de tubercules. L'examen microscopique,

concordant avec celui des crachats, révèle la présence de microbes pyogènes en nombre incommensurable ; les bacilles de Koch sont rares.

Foie 1800 grammes, gros et pâle, gras et doux au toucher, le centre des lobules est marqué par un piqueté rouge, leur périphérie est jaunâtre. Reins, 350 grammes, capsule assez adhérente ; gros ganglions mésentériques ; rate, 250 grammes, diffluente, cœur 275 grammes normal.

En résumé, tuberculose pulmonaire à marche très rapide ; bacilles très rares ; quantité prodigieuse de microbes pyogènes.

EXPÉRIENCES

Expérience VII (série I). — Les crachats sont inoculés sous la peau de la cuisse droite le 25 janvier 1894 à deux lapins et à deux cobayes.

Les cobayes qui ont présenté vers le huitième jour les ganglions caractéristiques sont sacrifiés soixante jours après inoculation.

Autopsie I. — Petit abcès caséux local, ganglions classiques caséux, rate moyennement tuberculeuse, le foie contient de rares tubercules ; les poumons présentent un assez grand nombre de tubercules, mais disséminés et laissant entre eux de grands territoires sains.

Autopsie II. — Volumineux abcès local ; ganglions classiques caséux ; rate énorme farcie de tubercules, les poumons plus tuberculeux que ceux du cobaye précédent ne le sont cependant pas au maximum.

Les *lapins* sont sacrifiés au terme habituel :

Autopsie I. — Abscès caséux local très volumineux et petit abcès caséux à la cuisse du côté opposé, bon état de graisse ; organes abdominaux sains ; les poumons qui paraissent indemnes de prime abord, présentent cinq ou six petites masses tuberculeuses grosses comme des têtes d'épingles.

Autopsie II. — Abscès local extrêmement petit ; bon état de graine, rien aux organes abdominaux, les poumons paraissent sains, on y découvre cependant deux ou trois petites masses tuberculeuses.

On peut synthétiser l'expérience de l'observation III de la façon suivante :

$$\text{CRACHATS INOCULÉS.} \left\{ \begin{array}{l} \text{L (I)} \pm \\ \text{L (II)} \pm \\ \text{C (I)} + \\ \text{C (II)} + \end{array} \right.$$

Réflexions. — L'observation III concerne une femme exempte d'hérédité, ayant vécu dans de bonnes conditions hygiéniques, présentant des lésions pauvres en bacilles, lesquelles tuberculisent mal le cobaye et presque pas le lapin ; néanmoins, à la suite d'un refroidissement, la tuberculose s'accompagne rapidement de fièvre intense, de mauvais état général, et la mort survient en moins de deux mois. Cette observation paraîtrait inexplicable et serait en tous cas en contradiction avec les résultats des expériences précédentes, si la remarque n'avait été faite dès le début du nombre extrêmement considérable des microbes pyogènes contenus dans les crachats. La fièvre le mauvais état général, la rapidité de l'évolution s'ex-

pliquent par cette infection secondaire surajoutée ; il y a eu à côté de la tuberculose une *fonte purulente secondaire des poumons*. Cette observation montre que si l'on doit raisonner d'après l'influence du terrain et la virulence des bacilles, il faut aussi tenir grand compte des infections secondaires, des associations bactériennes.

OBSERVATION IV

Tuberculose pulmonaire évoluant en quatre mois sur un terrain non entaché d'hérédité, bacilles en nombre moyen mais très virulents, tuberculisant le lapin.

L..., vingt-trois ans, sculpteur sur bois, entre le 15 mars 1894 dans le service de M. le professeur Lépine.

Aucun antécédent tuberculeux.

Fièvre typhoïde à dix-huit ans.

Dans les premiers jours de mars 1894, le malade commence à tousser, expectoration muco-purulente, pas d'hémoptysie, mais point de côté, sueurs nocturnes, anorexie et vomissements alimentaires, amaigrissement, fièvre. On constate à l'examen :

Appareil respiratoire. — En avant, submatité et râles humides des deux sommets ; en arrière, matité aux bases ; râles fins et humides des deux côtés dans toute l'étendue des poumons, surtout nombreux aux sommets où ils acquièrent un timbre cavernuleux.

Toux fréquente, expectoration muco-purulente très abondante ; on voit presque constamment dans le champ du microscope de dix à quinze bacilles ; les microbes pyogènes sont en petit nombre.

Rien au cœur, urines normales. La maladie évolue avec des températures élevées (39°-40° le soir), le malade succombe le 10 juillet 1894.

En résumé, il s'agit dans cette observation d'une tuberculose pulmonaire classique à marche rapide.

EXPÉRIENCES

Expérience VIII (série I). — Les crachats sont inoculés le 4 mai 1894 sous la peau de la cuisse droite à 2 cobayes et à 2 lapins.

Les *cobayes* ayant présenté vers le dixième jour les ganglions caractéristiques sont sacrifiés deux mois après.

Autopsies. — Absolument classiques, ganglions inguinaux, cruraux, lombaire du côté droit volumineux, caséeux, ganglion rétro-hépatique tuberculeux. Rate et foie farcis de tubercules. Les poumons sont extrêmement riches en tubercules.

Les *lapins* meurent peu après inoculation et ne peuvent donc être d'aucune utilité.

Expérience IX (série II). — Avec les pièces provenant des cobayes de la première série, on inocule suivant le mode habituel deux nouveaux *lapins* (4 juillet), le premier meurt bientôt, le second est sacrifié les deux mois révolus.

Autopsie. — Nombreux tubercules dans les poumons (type Villemin).

On peut synthétiser les deux expériences de l'observation IV dans le tableau suivant :

$$\text{CRACHATS INOCULÉS.} \left\{ \begin{array}{l} \text{C (I)} + \left\{ \begin{array}{l} \text{L (III)} \\ \text{L (IV)} + \end{array} \right. \\ \text{C (II)} + \left\{ \begin{array}{l} \text{L (I) ?} \\ \text{L (II) ?} \end{array} \right. \end{array} \right.$$

Réflexions. — Cette observation montre que la tuberculose peut évoluer rapidement vers la mort chez un homme non entaché d'hérédité, et que dans ce cas les bacilles des lésions sont virulents ; ils tuberculisent le lapin.

CHAPITRE III

Pourquoi certains bacilles tuberculeux ne peuvent-ils forcer la résistance du lapin?

Nous avons vu au chapitre I^{er} que, dans les lésions *scrofuleuses* ne tuberculisant pas le lapin, les bacilles souvent en petit nombre peuvent en certains cas être très nombreux et que, pour M. Arloing, c'est à leur atténuation non à leur plus ou moins grand nombre qu'il faut attribuer la non-tuberculisation du lapin. Nous avons relaté les expériences instituées précédemment à ce sujet ; dans ces expériences la non-tuberculisation du lapin, alors que le cobaye meurt tuberculeux ne saurait être due qu'à une atténuation des bacilles.

La même démonstration s'applique exactement à nos expériences personnelles ; *le seul facteur important est l'atténuation*. Nous nous sommes continuellement inquiété de noter avec soin la quantité des bacilles contenus dans les lésions, soit humaines, soit expérimentales. Or, dans

les observations I et II, les crachats qui, inoculés aux cobayes et aux lapins, tuberculisent les premiers et respectent les seconds, fourmillent littéralement de bacilles. Cette constatation suffirait à la rigueur à prouver le bien fondé de notre dire; on pourrait objecter cependant que tous ces bacilles ne sont pas vivants et qu'un petit nombre est en réalité actif.

C'est pour répondre à cette objection que nous avons examiné soigneusement dans les deuxième et troisième série soit le caséum des ganglions tuberculeux des cobayes, soit les tubercules des rates des cobayes à l'état de frottis ou dans des coupes. Nous avons ainsi pu nous assurer que toujours les lésions tuberculeuses obtenues chez le cobaye contenaient un très grand nombre de bacilles incontestablement jeunes et vivants et ce sont précisément ces lésions qui, inoculées en abondance sous la peau de nouveaux cobayes et de nouveaux lapins, ont encore tuberculisé les premiers, laissant les seconds indemnes.

En conséquence, nous ne pouvons que nous rattacher à l'opinion de M. le professeur Arloing et refuser au nombre des bacilles la raison d'être des différences qui séparent le virus scrofuleux, c'est-à-dire respectant le lapin, du virus normalement tuberculeux, c'est-à-dire tuberculisant à la fois cobaye et lapin. Nous estimons donc que nos malades étaient atteints de *véritable scrofule pulmonaire*, qu'ils étaient envahis par des bacilles de Koch *atténués*.

CONCLUSIONS

La tuberculose viscérale, pulmonaire, laryngée, etc., est due presque toujours à des bacilles de Koch *virulents*, par opposition avec la tuberculose scrofuleuse, chirurgicale, des extrémités, etc. qui est presque toujours causée par des bacilles *atténués*.

Mais, de même qu'il existe quelques cas de tuberculose chirurgicale infectante, se généralisant, à *bacilles virulents*, de même il y a quelques observations de tuberculose pulmonaire à marche lente, retentissant peu sur l'état général, compatible avec une bonne santé relative, heureusement influencée par les traitements, bien qu'évoluant parfois sur un terrain héréditaire, *véritable scrofule du poumon* et due à des *bacilles atténués*.

Pour reconnaître l'atténuation des bacilles tuberculeux, il suffit de les inoculer, d'après la méthode du professeur Arloing, sous la peau de la cuisse du cobaye et du lapin.

Le cobaye sert à faire rapidement le diagnostic, tuberculose par l'apparition au dixième jour environ de la tuberculose des ganglions inguinaux et cruraux du même côté. Il permet de constater à l'autopsie les lésions tuberculeuses généralisées à tous les organes, lésions qu'on peut inoculer en deuxième série de nouveau au cobaye et au lapin pour plus de certitude.

Le lapin sert à apprécier la virulence des bacilles. Sacrifié au bout de deux mois, il aura résisté aux bacilles atténués, il présentera au contraire des lésions de tuberculose pulmonaire s'il a été inoculé avec des bacilles virulents.

Il est donc possible de *par l'expérimentation, d'établir un pronostic* des tuberculoses humaines, pronostic qui servira non seulement au chirurgien pour opérer ou respecter cette lésion locale, mais encore au médecin pour prévoir la marche d'une tuberculose pulmonaire et instituer tel ou tel traitement.

Vu, bon à imprimer
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
ARLOING

Vu, bon à imprimer
LE DOYEN,
LORTET.

Vu, bon et permis d'imprimer
LE RECTEUR,
E. CHARLES.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Arloing. *Revue de médecine* (février 1887). Essai sur la différenciation expérimentale de la scrofule et de la tuberculose humaine.

- Congrès pour l'étude de la tuberculose (1888). *Divers modes d'évolution de la tuberculose expérimentale. L'inoculation aux animaux comme élément de diagnostic de la tuberculose et de la scrofule humaine.*

Arloing et J. Courmont. *Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies*, page 112.

- Congrès pour l'étude de la tuberculose. *Sur les degrés de la virulence du lupus* (1893).

J. Courmont. *Province médicale* (7 avril 1894). Méthode des inoculations révélatrices à propos d'une endocardite tuberculeuse.

J. Courmont et Dor. De la production chez le lapin de tumeurs blanches expérimentales par inoculation intra-veineuse de culture de bacilles tuberculeux atténués. — *Mémoires de la Société de biologie*. Séance du 8 novembre 1890 et séance du 21 février 1891. — *Académie des Sciences* (10 novembre 1890). — *Annales de la tuberculose*, 1891.

